

*Lareb ontving in totaal 176 meldingen  
in achttien jaar tijd over antipsychoticum*

## QUETIAPINE ALS SLAAPMIDDEL: BIJWERKINGEN DIE JE WAKKER SCHUDDEN

Lareb heeft 95 meldingen van psychische bijwerkingen bij gebruik van quetiapine als slaapmiddel ontvangen, waaronder zelfmoordgedachten en -pogingen. In veertien meldingen werden naast quetiapine ook antidepressiva en/of andere antipsychotica gebruikt. Vanwege te weinig bewijs van de effectiviteit van quetiapine bij slapeloosheid en de ernstige bijwerkingen die kunnen ontstaan, ook bij lage doseringen, wordt het bij deze indicatie afgeraden.

Auteurs

**Mariam Boussaidi** en  
**Petra Zweers**

*Veel huisart-  
sen denken  
dat laag-  
gedoseerde  
quetiapine  
veilig is*

Slaapproblemen komen voor bij 31,2% van de Nederlandse populatie [1]. Ze worden onderverdeeld in slapeloosheid (90% van de slaapproblemen), slaperigheid overdag, slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen en bewegingsstoornissen, verstoord circadiane ritme en parasomnieën [2]. Slechte slaap kan een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven en het risico op negatieve gezondheidsuitkomsten verhogen [3,4].

Kortdurende ongecompliceerde slape-loosheid kan met advies door de huisarts worden behandeld. Volgens de NHG-Standaard *Slaapproblemen en slaapmid-delen* is de behandeling van slapeloosheid bij voorkeur niet-medicamenteus: gedragsbehandeling in combinatie met voorlichting [5]. Medicamenteuze behan-deling wordt alleen in uitzonderingsgeval-len overwogen, zoals bij acute ernstige

slapeloosheid met het doel symptomen als disfunctioneren overdag te verlichten. Slaapmedicatie die in de standaard wordt genoemd zijn kortwerkende benzodia-zepine-agonisten, zoals temazepam en *Z-drugs*, zoals zolpidem. *Z-drugs* (zopiclon en zolpidem) werken op dezelfde manier als benzodiazepinen, maar verschillen in chemische samenstelling. Atypische anti-psychotica, zoals quetiapine, worden in de richtlijn afgeraden vanwege te weinig bewijs van de effectiviteit en de aanzienlij-ke bijwerkingen [5,6].

### Quetiapine

Quetiapine is een atypisch antipsycho-ticum, dat is geregistreerd voor schizo-frenie, bipolaire stoornis en bij ernstige depressie, in combinatie met een antide-pressivum [7]. Naast het antipsychotische effect heeft quetiapine vanwege de hoge affiniteit voor serotonerge, histaminerge en muscarine receptoren ook anxiolyti-sche, kalmerende en hypnotische werking [8]. Deze aanvullende eigenschappen lei-den tot aanzienlijk off-labelgebruik van het geneesmiddel.

Quetiapine is nu wereldwijd een van de meest voorgeschreven antipsychotica. Er zijn aanwijzingen dat het voorschrijven door niet-psychiaters aanzienlijk bijdraagt aan het toegenomen laaggedoseerd off-labelgebruik van het geneesmiddel [9]. De dosering van quetiapine bij slaap-stoornissen is 25-100 mg; internationale onderzoeken tonen aan dat de meest voorgeschreven dosering 50 mg voor de nacht is [6].

Ondanks dat de NHG-Standaard het gebruik sterk afraadt, neemt het aantal voorschrijvingen van quetiapine als slaap-middel ook in Nederland jaarlijks toe. Nivel heeft in 2021 een onderzoek uit-gevoerd naar het voorschrijven van que-tiapine in huisartsenpraktijken. Hiervoor

zijn gegevens gebruikt uit de Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn van huisartsenpraktijken uit de jaren 2015-2020 [10]. Het aantal voorschrijvingen van quetiapine bij slapeloosheid is in de periode van 2015-2020 gestegen van 5,6% naar 9,7%. Van de patiënten die quetiapine bij slapeloosheid kregen voorgeschreven had 44,2% geen psychische aandoening.

## Meldingen Lareb

Over een periode van ruim achttien jaar heeft Lareb 176 meldingen ontvangen van bijwerkingen bij gebruik van quetiapine als slaapmiddel, waarin 414 associaties zijn beschreven. Hiervan komen er tien via de registratiehouders en 166 zijn direct aan Lareb gemeld. Verder betreffen 123 van deze meldingen vrouwelijke patiënten, 53 mannelijke. De leeftijd varieerde van 13 tot 81 jaar (mediane leeftijd 43 jaar).

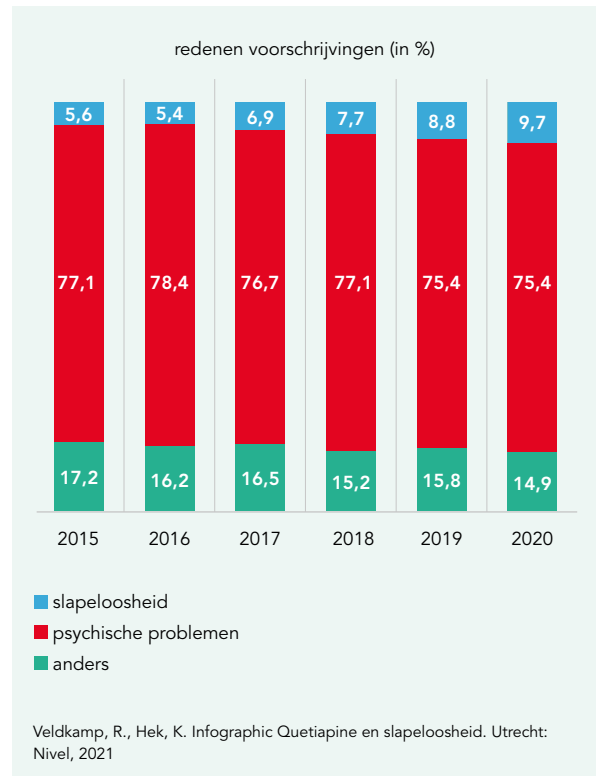
Het gebruik van quetiapine in standaarddosering wordt geassocieerd met het risico op ontregeling van metabole waarden [9]. Bij de instelling op een antipsychoticum worden de metabole parameters nauwkeurig gemeten en gevolgd. Deze parameters zijn: gewicht, lengte, buikomtrek, nuchter glucose, cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden, bloeddruk en pols [11].

De ontregeling van deze parameters zijn risicofactoren voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Bij de behandeling van slapeloosheid en angst wordt quetiapine in een lage dosering voorgeschreven. De nadelige effecten van laaggedoseerde quetiapine waren tot op heden nog onbekend. In het onderzoek van Højlund et al. is het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen beoordeeld bij het gebruik van een lage dosis quetiapine (<50 mg) in vergelijking met het gebruik van Z-drugs. Hierbij is een verhoogd risico op cardiovasculaire events gedetecteerd.

## QUETIAPINE IS WERELDWIJD EEN VAN DE MEEST VOORGESCHREVEN ANTIPSYCHOTICA

Dit verhoogde risico werd voornamelijk veroorzaakt door een grotere kans op cardiovasculaire sterfte. Een verhoogd risico op niet-fatale ischemische beroerte is alleen gevonden bij continue behandeling en er was geen toename van het risico op een niet-fataal myocardinfarct.

Ook Lareb heeft meldingen van cardiovasculaire en metabole bijwerkingen ontvangen, met gewichtstoename als meest gemelde bijwerking (n=14). Andere bijwerkingen die zijn gemeld zijn tachycardie (n=4), hypertensie (n=3), diabetes mellitus (n=2) en verhoogde bloedglucose (n=1). In de meeste gevallen van gewichtstoename was queti-



Percentages voorschrijvingen van quetiapine in de periode 2015-2020 in de huisartsenpraktijk naar reden van voorschrijven.

pine laag gedoseerd: acht meldingen met 1 dd 25 mg, één melding met 1 dd 50 mg, drie meldingen met 1 dd 100 mg, één melding met 1 dd 147,5 mg en één melding met 1 dd 300 mg.

De gewichtstoename van de patiënten in de meldingen, voor zover bekend, was 4 kg in de eerste week, 15 kg binnen drie weken, 7 kg in zes weken, 11 kg in twee jaar, 30 kg in drie jaar en 45 kg in totaal in drie jaar tijd. In zes van deze meldingen werd naast quetiapine ook andere antipsychotica, antidepressiva, antihistaminica of anticonceptiva gebruikt. Bij deze geneesmiddelen is gewichtstoename ook een bekende bijwerking [7]. In de twee meldingen waarbij diabetes is ontstaan is de dosering niet bekend; diabetes was in één melding na één jaar ontwikkeld en in de andere melding na twee jaar. Het gewicht van beide patiënten was te hoog.

## Psychische stoornissen

Lareb heeft in totaal 95 meldingen van psychische bijwerkingen bij gebruik van quetiapine als slaapmiddel ontvangen. In veertien van deze meldingen werden naast queti-

ontvangstdatum	aantal meldingen
2015	9
2016	9
2017	7
2018	16
2019	15
2020	25
2021	30
2022	28

Tabel 1. Aantal meldingen per jaar van 2015 tot en met 2022.

pine ook antidepressiva en/of andere antipsychotica gebruikt. De dosering van quetiapine is in ongeveer de helft van de meldingen laaggedoseerd (<1dd 50 mg). In 30% van deze meldingen werd 1dd 25 mg quetiapine gebruikt, 9% 1dd 12,5 mg, 8% 1dd 50 mg, 3% 1dd 100 mg, 1% 1dd 300 mg, 1% 1dd 6,25 mg en in de rest van de meldingen is de dosering onbekend.

De meest gemelde bijwerkingen zijn hallucinaties (n=7), suïcidale gedachten (n=6) en nachtmerries (n=6). Daarnaast zijn ook suïcidaal gedrag, zelfmoordpogingen en zelfmoord een enkele keer gemeld. In de meldingen met betrekking tot suïcide had iets meer dan de helft van de patiënten voor het starten van quetiapine geen last van suïcidale gedachten (wel één patiënt met depressie en één patiënt met angst/burn-outsyndroom) en bij iets minder dan de helft van de patiënten waren de suïcidale gedachten na het starten verergerd. De latentietijd in deze meldingen was voor zover bekend twee dagen, zes dagen, tien dagen en ongeveer drie maanden.

In verschillende studies is aangetoond dat quetiapine in staat is om suïcidale risico's als gevolg van psychiatrische aandoeningen te verminderen. Dit is gezien bij schizofrenie, manie, bipolaire en misschien ook bij unipolaire ernstig depressie [12,13,14,15].

Alhoewel volgens verschillende studies quetiapine suïcidale risico's kan verminderen, wordt deze bijwerking wel gemeld tijdens het gebruik van quetiapine. In een veiligheidsonderzoek na registratie in Zweden is door Reutfors et al. het risico op bijwerkingen van quetiapine bij de behandeling van depressie onderzocht [16]. Het risico op zelfbeschadiging en zelfmoord was hoger bij gebruikers van de combinatietherapie met quetiapine in vergelijking met de combinatietherapie met antidepressiva. Het risico was ook verhoogd bij patiënten zonder een voorgeschiedenis van zelfbeschadiging. Daarnaast kunnen atypische

antipsychotica suïcidaal gedrag indirect veroorzaken door metabole bijwerkingen [17].

## Risico op misbruik

Om het gebruik en het risico op misbruik van benzodiazepinen te verminderen, hebben huisartsen vaker quetiapine voorgeschreven. Veel huisartsen waren van mening dat laaggedoseerde quetiapine over het algemeen veilig was en controleerden de patiënten dus niet strikt op bijwerkingen [18,19]. Vanwege te weinig bewijs van de effectiviteit van quetiapine bij slapeloosheid en de ernstige bijwerkingen die kunnen ontstaan, ook bij lage doseringen, wordt het bij deze indicatie afgeraden.

Artsen hebben alternatieven nodig bij moeilijke beslissingen over de behandeling van zeer noodlijdende patiënten. Andere geregistreerde geneesmiddelen voor slaapproblemen moeten vóór quetiapine worden geprobeerd. Niet-medicamenteuze strategieën bij langdurige slaapproblemen, zoals gedragsbehandeling in combinatie met voorlichting, moeten altijd worden aanbevolen voordat geneesmiddelen worden voorgeschreven. ■

Mariam Boussaidi is apotheker en Petra Zweers is arts. Beiden zijn werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: [pw.nl](http://pw.nl).

bijwerking	aantal meldingen
gewichtstoename	14
vermoeidheid	9
hoofdpijn	9
somnolentie	8
duizeligheid	7
geneesmiddelinteractie	7
hallucinatie	7
hyperhidrose	7
palpitaties	7
suïcidale gedachten	6
alopecia	6
misselijkheid	6
nachtmerries	6
abnormale dromen	5
insomnia	5
tremor	5

Tabel 2. Bijwerkingen van quetiapine die ≥5 keer zijn gemeld.